

Hluboká mozková stimulace u dystonií

doc. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze

Dystonie je heterogenní skupinou syndromů, které se projevují křečovitým mimovolním pohybem nebo posturou jedné nebo více částí těla. V některých případech bývá farmakologická léčba neúčinná, což vede k úvahám o oboustranné hluboké mozkové stimulaci vnitřního pallida (DBS GPI). Jde především o invalidizující generalizované a segmentální dystonické syndromy, které DBS GPI může významně zlepšit. Také pacienti s cervikální dystonií, u kterých došlo k rozvoji sekundární rezistence vůči lokální léčbě botulotoxinem, mohou z neurostimulační léčby profitovat. Přes absenci jednoznačných indikačních a vylučovacích kritérií existují některé prognostické znaky, na základě kterých můžeme budoucí efekt DBS GPI odhadnout. Ukazuje se, že nejlepších účinků lze docílit u mladších pacientů s primárními, geneticky podmíněnými dystonickými syndromy, u kterých dominuje mobilní typ dystonie. Významné zlepšení lze však i očekávat u sporadických dystonických syndromů dospělého věku. U sekundárních dystonií jsou účinky DBS GPI variabilní, a proto ji nelze obecně doporučit. Následující text přináší základní informaci o způsobu uvažování a indikačním procesu DBS u farmakoresistentních dystonických syndromů.

Klíčová slova: fokální, segmentální a generalizovaná dystonie, primární a sekundární dystonie, hluboká mozková stimulace, vnitřní pallidum, prognostické znaky.

Deep brain stimulation in dystonia

Dystonia is a heterogeneous group of syndromes manifested by cramp-like involuntary movements or postures of one or more body parts. Some cases are refractory to drug therapy. This makes us consider bilateral deep brain stimulation of the internal pallidum (DBS GPI) which promises significant improvement mainly in disabling generalized and segmental dystonic syndromes. Patients with cervical dystonia with secondary resistance to botulinum toxin may benefit from this treatment as well. Despite the absence of straightforward indication or exclusion criteria there are certain prognostic markers suggesting the future individual clinical effect of DBS. The best results can be obtained in younger patients with primary, genetically determined syndromes, especially with the mobile type of dystonia. Significant improvement can also be expected in sporadic dystonic syndromes beginning in adulthood. Since the effects on secondary dystonias are rather variable, DBS GPI cannot be recommended as a general approach. The following text carries basic information on making a decision with an indication process for DBS in pharmacoresistant dystonias.

Key words: focal, segmental and generalized dystonia, primary and secondary dystonia, deep brain stimulation, globus pallidus interna, prognostic markers.

Neurol. prax 2013; 14(5): 238–242

Seznam zkratk

DBS – deep brain stimulation, hluboká mozková stimulace

DYT – dystonie torzní; geneticky podmíněné primární dystonické syndromy

GPI – vnitřní globus pallidum

Základní klasifikace dystonických syndromů

Dystonie patří mezi časté extrapyramidové syndromy, které se manifestují mimovolními kontrakcemi jednoho nebo skupiny svalů, které vedou k abnormálnímu, často kroutivému pohybu, záškubu nebo postuře. Dystonie se nejčastěji projevuje fokálním postižením svalstva šíje a obličeje, jindy postihne několik svalových segmentů současně nebo se generalizuje, čímž zasáhne většinu svalstva v těle. Pacienty často invalidizuje do té míry, že musí být uvažováno o invazivním řešení – hluboké mozkové stimulaci (Deep Brain Stimulation – DBS). Z hlediska budoucího účinku DBS se ukázalo jako důležité hodnotit dystonii nejen podle anatomické

distribuce, ale i podle dalších kritérií, jako je věk na počátku onemocnění, trvání dystonických příznaků či etiologie (Andrews et al., 2010; Vidailhet et al., 2012). Klasifikace na primární a sekundární dystonické syndromy je zřejmě nejdůležitějším vodítkem v indikačním procesu DBS. Zatímco primární dystonické syndromy vznikají bez zjevné příčiny a dystonie je zpravidla u nich jen jediným klinickým příznakem, sekundární dystonie vznikají poškozením bazálních ganglií v souvislosti s traumatem, ischemií, zánětem, toxinem, metabolickou poruchou nebo degenerativním procesem. Řada z nich patří do kategorie tzv. dystonie-plus syndromů, kdy se vedle dystonie manifestují některé další symptomy (myoklonus, spasticita, parkinsonismus, epileptické záchvaty nebo kognitivní deficit). V diagnostice primárních dystonií, které zpravidla začínají v dětském věku a adolescenci a které obvykle generalizují, se významnou měrou uplatňuje genetické testování. Díky tomu je možné primární dystonie rozdělit na dvě základní skupiny (DYT1 a non-DYT1) a lépe se vyslovit k možnému budoucímu účinku DBS.

Hluboká mozková stimulace

Léčba pomocí DBS je u dystonických syndromů téměř výhradně cílena na vnitřní pallidum (GPI), přesněji na jeho motorickou část. Elektroda je zpravidla implantována co nejvíce k jeho spodnímu okraji do samé blízkosti optického traktu a do relativní blízkosti vnitřní kapsuly, která se nachází mediálně (Coubes et al., 2000). Ukázalo se, že právě neurostimulace posteroventrální části GPI má antidyskinetické účinky, zatímco při stimulaci jeho dorzální části se dystonické příznaky mohou ještě zhoršit nebo vyprovokovat. Pro úspěch léčby je důležité zavést stimulační elektrody oboustranně, neboť i u stranově asymetrických dystonických projevů je nutné ovlivnit aberantní inervaci z obou hemisfér. Důležité je stimulovat dostatečně velký objem GPI, což je ve srovnání s jinými jádry energeticky více náročné. K dispozici jsou neurostimulátory, kterými lze stimulovat obě jádra současně a které lze pravidelně bezdrátově dobíjet, což je nespornou výhodou zejména u dětských pacientů. Očekávaná doba životnosti

Tabulka 1. Prognosticky příznivé a nepříznivé příznaky DBS GPI u dystonických syndromů

příznivý příznak	nepříznivý příznak
primární dystonie	sekundární dystonie
DYT1	non-DYT1
tardivní dystonie	jiná sekundární dystonie
fázický typ dystonie	mobilitní typ dystonie
prostá dystonie	ortopedická abnormalita
začátek v dětství	začátek v dospělosti
kratší trvání dystonie	delší trvání dystonie
normální premorbidní vývoj	abnormální premorbidní vývoj
normální intracerebrální nález	intracerebrální léze
normální psychika	psychiatrická komorbidita
	psychogenní dystonie
	nerealistické očekávání

dobíjitelných systémů tak dosáhne až deseti let, zatímco u běžných stimulátorů je to 4–6 let. DBS GPI navazuje na úspěchy oboustranných lezionálních zákroků, které se u dystonií prováděly již od 50. let. Za počátek éry neurostimulace u dystonií však lze považovat až úspěšné zavedení DBS GPI u pacientů s DYT1 primární dystonií v devadesátých letech (Coubes et al., 2000). Z dalších jader, které jsou voleny spíše výjimečně, lze cílit i na některá motorická talamická jádra, u kterých jsou pozitivní zkušenosti s léčbou fokálních dystonií horních končetin. DBS GPI naproti tomu lépe ovlivňuje dystonické projevy s axiální distribucí, snad s výjimkou dystonických poruch řeči či oromandibulární dystonie, které se neurostimulací ovlivňují méně (Bronte-Stewart et al., 2011).

Základní otázkou zůstává, u jaké dystonie a v jaké fázi bychom měli o DBS GPI uvažovat. Závazná kritéria, která by v indikačním procesu byla spolehlivým vodítkem, doposud nemáme. Důvodem je nedostatek validních dat a málo prospektivních klinických studií na dostatečném počtu pacientů. Zatímco u nejčastěji implantovaných pacientů s DYT1 dystonií jsou validní záznamy jen přibližně od 200 pacientů, u fokálních dystonických syndromů je jich ještě méně (Vidailhet et al., 2012). Na základě dosavadních empirických zkušeností již byla zformulována některá doporučení. Vycházejí z hodnocení klinických symptomů, především z rozsahu, charakteru a tíže dystonického postižení, věku na začátku prvních příznaků, trvání nemoci včetně zohlednění výsledků dosavadní farmakologické léčby a genetických faktorů (Bronte-Stewart et al., 2011).

K volbě DBS zpravidla uvažujeme v situaci, kdy dystonie nebo s ní spojená bolest vede k vážné invalidizaci pacienta a kdy dostupné terapeutické možnosti již byly vyčerpány. Důvodem může být i hrozba rozvoje vedlejších

komplikací spojených např. s rizikem subluxace, cervikální myelopatie nebo s rozvojem status dystonicus. Terapeutickými možnostmi však nejsou zdaleka míněny všechny možnosti farmakologické léčby, které si lze představit. S delším trváním dystonie můžeme očekávat rozvoj fixních kontraktur nebo dokonce nižší benefit DBS, takže zkoušení nekonečných kombinací perorální léčby či čekání na spontánní remise může operaci příliš oddálit. Za vyčerpání možností farmakologické léčby lze považovat nedostatečný efekt monoterapie s podáváním alespoň jednoho preparátu ze skupiny anticholinergik a benzodiazepinů v dostatečné dávce nebo v dávce, která vede k subjektivně netolerovatelným vedlejším účinkům. U dětských pacientů, na rozdíl od pacientů v dospělém věku, je tolerance zejména v případě anticholinergik značně vysoká a příznivé terapeutické účinky se mohou projevit až při podávání 10–20 tablet denně (Jankovic, 2004). U pacientů se vznikem dystonie před 26. rokem věku musí být za účelem vyloučení dopa rezpozivní dystonie podávána levodopa v dávce alespoň 1 000 mg po dobu několika měsíců (Ishikawa et Miyatake, 1995). U pacientů s fokální dystonií indikujeme nejen non-respondéry lokální léčby botulotoxinem A, ale i pacienty, kteří z denervační léčby opakovaně neprofitují nebo u kterých bývá celková dávka příliš vysoká a která v minulosti vedla k nežádoucím účinkům.

Primární generalizované dystonie

U primárních dystonií lze obecně očekávat dobrý efekt DBS. Pacienti s primární generalizovanou dystonií by během indikačního procesu měli být geneticky testováni na přítomnost některých známých mutací DYT. Jde vesměs o autozomálně dominantní dystonické syndromy s neúplnou penetrancí. Manifestují se fázickou nebo tonickou dystonií, která postihuje axiální

svalové segmenty i končetiny. Vedle nejčastěji zastoupené dystonie DYT1 jsou známy klinické účinky DBS u dystonií DYT6 a DYT11.

DYT1

Je nejznámějším a nejčastěji diagnostikovaným typem primární generalizované dystonie. Začíná obvykle v dětství na dolních končetinách a rychle se generalizuje. Podle některých zdrojů mají pacienti s primární generalizovanou dystonií DYT1 oproti non-DYT1 větší šanci na lepší výsledek DBS GPI (Krauss et al., 2003; Yianni et al., 2003). Zlepšení se zpravidla vyjadřuje poklesem motorického skóre Burke Fahn Marsdenovy dystonické škály (BFM). Zatímco u DYT1 pozitivních pacientů bylo po operaci prokázáno zlepšení BFM skóre o 53–92% (N=91), u non-DYT1 to bylo o něco méně (o 39–79%, N = 108) (Andrews et al., 2010). Vedle dystonie se u respondérů zpravidla zlepšuje i bolest, depresivní projevy a skóre běžných denních aktivit. Přítomnost mutace DYT1 proto někteří autoři považují za prognosticky příznivý příznak a to zejména u dětí (Borggraef et al., 2010). Jde však o kontroverzní téma, protože jiné studie rozdíl v účincích mezi dospělými a dětmi nezaznamenaly (Coubes et al., 2004; Vidailhet et al., 2005). Mutace DYT1 navíc sama o sobě nezaručuje úspěch DBS GPI. Existují sporadické případy DYT1, které na DBS GPI nezareagovaly vůbec, nebo které se po několika letech dobrého efektu začaly z neznámých důvodů zhoršovat. Při retrospektivním hodnocení se tito pacienti od respondérů v předoperační fázi přítom nijak nelišili (Cif et al., 2010). Pacienti s DYT1 jsou mimochodem nejdéle sledovanými dystonickými pacienty léčenými pomocí DBS GPI, u kterých je pozitivní účinek pozorován i po více než deseti letech.

DYT6

Jde o dystonický syndrom začínající v dětství. První příznaky začínají axiálně v oblasti šíje nebo trupu a následně generalizují. Dystonie se zpravidla manifestuje doprovodnou dysartrií a hypofonií. Počet implantovaných pacientů s touto diagnózou je stále velmi nízký a údaje o účincích DBS se částečně rozcházejí. U některých pacientů bylo pozorováno jen malé nebo střední zlepšení (Groen et al., 2010). U našeho pacienta s DYT6, který později rozvinul život ohrožující status dystonicus nastal po zahájení DBS GPI dobrý efekt, který dlouhodobě dosáhl zlepšení o 85 % (Jech et al., 2011).

DYT11

Označuje se též jako myoklonická dystonie. Jde o syndrom podmíněný variabilními mu-

tacemi, které vedou k dysfunkci epsilon-sarkoglykanového proteinu. Jde o zástupce tzv. dystonia-plus syndromů, protože kromě dystonie se projevují další motorické a psychické příznaky. Začíná obvykle myoklonickými záškuby v raném dětství. Dystonie se objevuje později až během adolescence nebo dospělosti. Reakce na DBS je zpravidla velmi dobrá a dosahuje 60–90% zlepšení (Azoulay-Zyss et al., 2011).

Primární segmentální a fokální dystonie

Také tyto syndromy reagují na DBS GPI příznivě. Začínají obvykle v dospělosti, zasahují jeden až dva sousední segmenty a zpravidla nevedou k invaliditě v takovém rozsahu jako generalizované dystonické syndromy.

Cervikální dystonie

Je spojena s mimovolným stáčením, úklonem, předklonem či záklonem hlavy nebo jejich kombinací. Vzhledem k výbornému efektu lokální léčby botulotoxinem A se k operačnímu řešení přistupuje jen u pacientů se zvláště závažnými klinickými projevy, sekundárními komplikacemi, intenzivní bolestí a zejména se ztrátou odpovědnosti k lokální denervační léčbě. Účinky DBS GPI jsou u těchto pacientů dobré (Jeong et al., 2009) a dosahují v průměru zlepšení o 26–78% (N = 67) (Andrews et al., 2010). Dílčí příznaky, které by umožnili úspěšnost DBS GPI přesněji predikovat, bohužel neexistují. Projevy fixní dystonie s deformitou krční páteře, která nemizí ve spánku, hovoří spíše proti implantačnímu zákroku.

Blefarospasmus

Projevuje se častějším mrkáním nebo svíráním očních víček, které lze vůli jen obtížně ovlivnit. Jde o nejčastější typ sporadické fokální dystonie, která začíná ve středním věku obvykle u žen. Údaje o účincích DBS GPI jsou u těchto pacientů příznivé (Vidailhet et al., 2012), i když počet implantovaných pacientů je stále relativně nízký. Z úvah o operačním řešení by však měli být vyloučeni pacienti s tzv. apraxií otevírání víček, která může blefarospasmus připomínat. Dobrý efekt DBS GPI bývá popisován především u Meige syndromu (Houser et Waltz, 2005), což je segmentální dystonie, která sdružuje příznaky blefarospazmu s oromandibulární dystonií. Zlepšení řeči či polykání však není natolik výrazné jako u blefarospazmu (Limotai et al., 2011).

Camptocormie

Jde o primární segmentální dystonii, která se manifestuje předklonem, méně častěji úklo-

nem trupu. Zlepšení dystonické camptocormie bylo u několika pacientů po DBS GPI velmi výrazné (Capelle et al., 2011). Příznivé účinky však nelze očekávat u pacientů, u kterých je camptocormie způsobena myopatií zádových svalů nebo ortopedickou deformitou páteře. Ani camptocormie u Parkinsonovy nemoci není po DBS vždy spojena se zlepšením (Capelle et al., 2011).

Fokální dystonie ruky

DBS je u pacientů s grafospazmem a s jinými profesionálními křečemi ruky zvažována jen ve výjimečných případech. Oproti jiným dystonickým syndromům jsou zdokumentovány účinky jednostranné (kontralaterální) DBS talamických jader, zejména ventrálního orálního jádra (Goto et al., 2008), které navázaly na předchozí pozitivní zkušenosti s lézemi tohoto jádra.

Sekundární dystonie

Jsou variabilní co do příčiny i manifestace klinických projevů a jsou zřídka omezeny jen na dystonické symptomy. Bývají vyvolány patologickým mechanismem, který vede k ireverzibilnímu poškození bazálních ganglií. Ischemické a traumatické léze nebo metabolické, zánětlivé či heredodegenerativní procesy mohou přitom vést k podobným dystonickým příznakům. Z hlediska DBS GPI patří sekundární dystonie mezi indikace s velmi nejistým výsledkem (Andrews et al., 2010; Bronte-Stewart et al., 2011; Vidailhet et al., 2012).

Mezi sekundární dystonické syndromy s potenciálně výborným účinkem DBS GPI patří pouze **tardivní dystonie**. U disponovaných osob bývá vyvolána dlouhodobou expozicí typickými neuroleptiky a zpravidla přetrvává i po jejich záměně či vysazení. Pozitivní účinky neurostimulace nastupují již během několika dnů a dosahují podobně příznivého efektu jako u primárních dystonií. Non-respondéři jsou vzácní a k ovlivnění základního psychiatrického onemocnění obvykle nedochází (Thobois et al., 2011). Počet pacientů s tardivní dystonií, kteří dospějí k zavedení DBS GPI, je však velmi malý. **Perinatální encefalopatie** (dětská mozková obrna – DMO) vede k rozvoji nevladatelných sekundárních dystonických projevů nepoměrně častěji. Jejich léčba pomocí neurostimulace však přináší jen relativně malou šanci na úspěch. V první skupině 13 pacientů s dystonicko-atetoidní formou DMO došlo jen ke 24% zlepšení, přičemž čtyři pacienti se zlepšili o 39–55% a jiní čtyři se nezlepšili vůbec (Vidailhet et al., 2009). V recentní metaanalytické studii zahrnující 68 pacientů bylo zaznamenáno zlepšení dystonie v podobném

rozsahu (o 23,6%), přičemž projevy invalidity se snížily méně (o 9%) (Koy et al., 2013). DBS GPI u DMO pacientů by proto měla být indikována uvážlivě s preferencí pacientů s fázickým typem dystonie a u pacientů s minimálním nálezem na magnetické rezonanci mozku. Mezi sekundární dystonické syndromy, u kterých můžeme DBS GPI zvažovat, je **neurodegenerace spojená s deficitem pantotenát kinázy** (PKAN, dříve Hallervorden-Spatzova nemoc). I přes progresivní charakter tohoto onemocnění lze u některých pacientů pozorovat pomalý vývoj a dobrý efekt neurostimulace na axiální projevy dystonie, který přetrvává řadu let (Adamovičová et al., 2011). Navzdory velké variabilitě dosahuje zlepšení dystonie během prvních šesti měsíců od implantace průměrných 28,5% (Timmermann et al., 2010). DBS GPI byla vyzkoušena s menším či větším úspěchem u celé řady dalších dystonických syndromů vyvolaných sekundárními příčinami (syndromy: Lesch-Nyhan, Cockayne, dystonie – hluchota, Lubag, GM1 gangliosidóza, homocystinurie, kalcifikace bazálních ganglií, traumatická či demyelinizační léze). Jde však jen o dílčí kazuistiky, ze kterých nelze účinky DBS GPI příliš zobecňovat.

Faktory ovlivňující účinky DBS u dystonií

Přes snahu definovat alespoň základní indikační a vylučovací kritéria (Bronte-Stewart et al., 2011), spolehlivá doporučení DBS u dystonických syndromů doposud chybějí. Doporučení se mnohdy opírají jen o kazuistiky, nebo v lepším případě o výsledky meta-analýz otevřených studií. Současná úroveň znalostí při výběru kandidátů vede k zohlednění několika hledisek, které mohou mít na budoucí efekt DBS určitý vliv (tabulka 1).

Etiologie. Patří k základním kritériím, které musíme vzít v úvahu. Bylo prokázáno, že primární dystonie reagují na léčbu DBS GPI podstatně lépe než sekundární dystonie (Andrews et al., 2010; Vidailhet et al., 2012). Přítomnost či absence mutace DYT1 přitom zřejmě nehraje rozhodující roli (Coubes et al., 2004; Vidailhet et al., 2005), i když u dětských pacientů je její pozitivita pravděpodobně zárukou většího postoperačního efektu (Borggraefe et al., 2010). Pacienti se sekundárními dystonickými projevy vzniklými v důsledku perinatální encefalopatie ani pacienti, u kterých došlo ke vzniku dystonie v souvislosti s traumatickou lezí nebo intoxikací, nelze k výkonu obecně doporučit (Bronte-Stewart et al., 2011). Výjimkou jsou tardivní dystonie, které ze všech sekundárních dystonií odpovídají na léčbu DBS GPI nejlépe (Thobois et al., 2011).

Lokalizace. Pacienti s generalizovanou dystonií reagují na DBS GPI srovnatelným zlepšením jako segmentální nebo fokální dystonie. Dystonie horních a dolních končetin má podobnou šanci na zlepšení jako dystonie trupu, šíje, či obličeje s výjimkou linguální a oromandibulární dystonie.

Typ. Fázičká, neboli mobilní dystonie spojená s pomalými nebo rychlými kroutivými pohyby reaguje na DBS GPI významně lépe a rychleji než tonická dystonie s fixním držetím zkroucené končetiny nebo části těla (Vidailhet et al., 2005). Pacienti s vyšším stupněm postižení se po implantaci zlepšují obvykle v menším rozsahu než pacienti, u kterých je intenzita dystonie před operací vyjádřena méně. Pacienti s ortopedickými deformitami, které vznikají při dlouhodobém působení fixní dystonie, jsou navíc prognosticky nepříznivým znamením.

Věk. Dospělí i dětské pacienti s dystonií mají při DBS GPI srovnatelnou šanci na zlepšení. Faktor věku je nutné posuzovat z více aspektů. Z hlediska věku, kdy došlo k manifestaci prvních příznaků a z hlediska věku, kdy je implantační zákrok proveden. S tím úzce souvisí otázka trvání dystonie, protože dospělí pacienti s dystonií dospějí k implantačnímu zákroku zpravidla později. Věk v době operace zřejmě není z hlediska budoucího efektu rozhodující, i když toto doporučení není přijímáno bez výhrad. Některé studie naznačují, že operace u mladších pacientů je spojena s větším efektem než u starších pacientů se stejnou diagnózou (Alterman et Tagliati, 2007). Jiní poukazují na to, že důvodem horšího efektu může být delší trvání nemoci (Isaias et al., 2008).

Strukturální náález. Normální ložiskový náález na magnetické rezonanci mozku je spojen s vyšší pravděpodobností úspěchu DBS GPI než výskyt strukturální léze. Souvisí to i s etiologií, protože u sekundárních dystonií, které na neurostimulaci reagují hůře, existuje vyšší riziko ložiskových abnormalit. Samotná přítomnost léze bazálních ganglií však není absolutní kontraindikací k implantačnímu zákroku. Pacienti po talamotomii nebo pallidotomii, u kterých se antidystonický efekt postupně vytratil, se mohou na DBS GPI opětovně zlepšit (Katayama et al., 2003). Zřejmě záleží i na lokalizaci léze uvnitř GPI.

Psychiatrická komorbidity. Hledání psychotických a depresivních příznaků či hodnocení kognitivních funkcí je důležitým faktorem v indikačním procesu DBS u Parkinsonovy nemoci. Zda je to stejně důležité i u dystonických syndromů nelze jednoznačně uzavřít (Jahanshahi et al., 2011). Důvodem je skutečnost, že kognitivní deficit či psychóza jsou u primárních dystonií spíše zřídkačným jevem. DBS GPI pravděpodobně není

u dystonických pacientů spojována se vznikem či prohlubováním kognitivního deficitu. Vzhledem k několika publikovaným případům sebevražd je nutné v indikačním procesu pátrat také po depresi a suicidálních sklonech (Foncke et al., 2006). Doposud se však neprokázalo, že by DBS GPI u dystonických pacientů indukovala sebevražedné jednání. U všech popsanych případů totiž existovalo zvýšené riziko již před operací.

Interní komorbidity. U dystonických pacientů probíhá implantační zákrok většinou v celkové anestezii. Zda je pacient z interního hlediska neurochirurgického výkonu schopen, by měl rozhodnout praktický lékař nebo internista v rámci běžného předoperačního vyšetření. Korekce hypertenze a přerušení antiagregační léčby patří k základním požadavkům.

Pooperační průběh

Léčba dystonie pomocí DBS GPI je spojena s řadou možných komplikací a rizik (Yianni et al., 2003). Peroperační komplikace vyplývají z povahy zákroku a podobně jako u jiných stereotaktických operací mohou vést k hemoragii, zánětu, či v lepším případě jen k otoku. Ten bývá jedním z důvodů vzniku tranzitorní mikroléze v bezprostředním sousedství elektrody, která u některých pacientů vede k dočasnému zlepšení dystonie již několik hodin až dní po výkonu. Se zahájením chronické neurostimulace se vyplatí 2–4 týdny vyčkat až mikroléze odezní a klinický obraz dystonie se vrátí do podobného stavu jako před operací. Migrace, zalomení elektrody, rozpojení elektrického obvodu a selhání hardware, patří mezi vzácné komplikace (Andrews et al., 2010).

Positivní účinky DBS GPI nastupují po jejím zahájení zpravidla pomalu v řádu týdnů až měsíců. Změny spojené s navyšováním stimulačních parametrů DBS se proto doporučují dělat v pomalých, např. týdenních krocích. Rychlost nástupu antidystonického efektu přitom nelze u konkrétního pacienta nijak předpovědět. Výjimkou jsou tardivní a myoklonické dystonie, které na DBS GPI reagují nejrychleji, zpravidla již během několika dnů. Vysazování perorální antidystonické medikace lze doporučit až po dosažení maximálního klinického účinku neurostimulace. Definitivní hodnocení úspěchu DBS GPI lze provést až 9–12 měsíců od implantace. Za respondéra považujeme pacienta, u kterého se dystonické skóre zlepšilo alespoň o 50%, přičemž u non-respondéra zlepšení nepřekročí 20% hranici. Chronická neurostimulace však může vést k některým nežádoucím účinkům, z nichž zdaleka ne všechny můžeme změnou nastavení stimulačních parametrů ovlivnit. Vedle postupně-

ho vyhasínání účinku DBS GPI se mohou objevit symptomy, které se před operací nevyskytovaly. Jde například o rozvoj mírného parkinsonského syndromu a dysartrie (Vidailhet et al., 2012). Může dojít i k jevu zcela opačnému, kterým je úplné vymizení dystonie, a to navzdory dlouhodobému vypnutí DBS. Pomineme-li možnost spontánní remise, ke které u dystonií může docházet, přicházejí v úvahu příznivé neuroplastické změny indukované chronickou neurostimulací, které vedou k potlačení aberantního motorického vzorce. U většiny pacientů však dochází ke zhoršení dystonie, které nastává během několika hodin až dnů po vypnutí nebo vybití neurostimulátoru.

Závěr

Hluboká mozková stimulace vnitřního pallida přinesla velký prokrok v léčbě dystonických syndromů. Přestože nejde o kauzální léčbu, může u některých pacientů vést k více než 90% zlepšení. Problém může spočívat ve správném výběru kandidátů, protože ne všichni pacienti s dystonií reagují na tuto léčbu příznivě. Dosavadní empirické zkušenosti radí indikovat především mladší pacienty s primární geneticky podmíněnou generalizovanou dystonií.

Grantová podpora: IGA MZ ČR NT12282–5/2011, MŠM 0021620849 a PRVOUK-P26/LF1/4.

Literatura

1. Adamovičová M, Jech R, Urgošík D, Špačková N, Křepelová A. Pallidal stimulation in siblings with pantothene kinase-associated neurodegeneration: four-year follow-up. *Mov Disord* 2011; 26(1): 184–187.
2. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23(9): 1033–1040.
3. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(12): 1383–1389.
4. Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, Bardinet E, Karachi C, Dormont D, Galanaud D, Pidoux B, Cornu P, Vidailhet M, Grabli D. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol* 2011; 68(1): 94–98.
5. Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegavciska M, Berweck S, Botzel K, Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia – report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev* 2010; 32(3): 223–228.
6. Bronte-Stewart H, Taira T, Valldeoriola F, Merello M, Marks WJ, Jr., Albanese A, Bressman S, Moro E. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 1): S5–16.
7. Capelle HH, Schrader C, Blahak C, Fogel W, Kinfe TM, Baezner H, Krauss JK. Deep brain stimulation for camptocormia in dystonia and Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258(1): 96–103.
8. Cif L, Vasques X, Gonzalez V, Ravel P, Biolsi B, Collod-Beroud G, Tuffery-Giraud S, Elfertit H, Claustres M, Coubes P. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Mov Disord* 2010; 25(3): 289–299.

9. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101(2): 189–194.
10. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000; 355(9222): 2220–2221.
11. Foncke EM, Schuurman PR, Speelman JD. Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 2006; 66(1): 142–143.
12. Goto S, Shimazu H, Matsuzaki K, Tamura T, Murase N, Nagahiro S, Kaji R. Thalamic Vo-complex vs pallidal deep brain stimulation for focal hand dystonia. *Neurology* 2008; 70(16 Pt 2): 1500–1501.
13. Groen JL, Ritz K, Contarino MF, van de Warrenburg BP, Aramideh M, Foncke EM, van Hilten JJ, Schuurman PR, Speelman JD, Koelman JH, de Bie RM, Baas F, Tijssen MA. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. *Mov Disord* 2010; 25(14): 2420–2427.
14. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20(9): 1203–1205.
15. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008; 131(Pt 7): 1895–1902.
16. Ishikawa A, Miyatake T. A family with hereditary juvenile dystonia-parkinsonism. *Mov Disord* 1995; 10(4): 482–488.
17. Jahanshahi M, Czernecki V, Zurowski AM. Neuropsychological, neuropsychiatric, and quality of life issues in DBS for dystonia. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 1): S63–78.
18. Jankovic J. Treatment of dystonia. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement disorders*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2004: 527–541.
19. Jech R, Bareš M, Křepelová A, Urgošik D, Havránková P, Růžička E. DYT 6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord* 2011; 26(5): 924–925.
20. Jeong SG, Lee MK, Kang JY, Jun SM, Lee WH, Ghang CG. Pallidal deep brain stimulation in primary cervical dystonia with phasic type: clinical outcome and postoperative course. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 46(4): 346–350.
21. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, Oshima H, Yamamoto T. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87: 125–128.
22. Koy A, Hellmich M, Pauls AM, Marks W, Lin JP, Fricke O, Timmermann L. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: A meta-analysis. *Mov Disord* 2013; publikováno elektronicky.
23. Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burghunder JM. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 2003; 98(4): 785–792.
24. Limotai N, Go C, Oyama G, Hwynn N, Zesiewicz T, Foote K, Bhidayasiri R, Malaty I, Zeilman P, Rodriguez R, Okun MS. Mixed results for GPi-DBS in the treatment of cranio-facial and cranio-cervical dystonia symptoms. *J Neurol* 2011; 258(11): 2069–2074.
25. Thobois S, Poisson A, Damier P. Surgery for tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011; 98: 289–296.
26. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, Gill SS, Haenggeli CA, Hayflick SJ, Hogarth P, Leenders KL, Limousin P, Malanga CJ, Moro E, Ostrem JL, Revilla FJ, Santens P, Schnitzler A, Tisch S, Valldeoriola F, Vesper J, Volkmann J, Woitalla D, Paker S. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010; 133(Pt 3): 701–712.
27. Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012.
28. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352(5): 459–467.
29. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MC, Ardouin C, Czernecki V, Klinger H, Chabardes S, Seigneuret E, Mertens P, Cuny E, Navarro S, Cornu P, Benabid AL, Le Bas JF, Dormont D, Hermier M, Dujardin K, Blond S, Krystkowiak P, Destee A, Bardin E, Agid Y, Krack P, Broussolle E, Pollak P. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 709–717.
30. Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, Nandi D, Stein J, Scott R, Aziz T. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003; 18(4): 436–442.

Článek doručen redakci: 13. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 23. 4. 2013

doc. MUDr. Robert Jech, Ph.D.
Neurologická klinika
a Centrum klinických neurověd,
UK v Praze, 1. LF a VFN v Praze
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
robertjech@seznam.cz

